



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE MEDICINA

DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO

FUNDACIÓN CLÍNICA MÉDICA SUR, A. C.

“Correlación diagnóstica de PCR y VSG discordantes”

T E S I S

QUE PARA OBTENER TÍTULO DE ESPECIALIDAD EN

MEDICINA INTERNA

PRESENTA:

DR. VICTOR MANUEL ANGUIANO ALVAREZ

TUTOR

DR. PAULO FRANCISCO CASTAÑEDA MÉNDEZ

MÉXICO, D. F. Agosto 2014



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

DEDICATORIA

A mis padres por apoyarme en la adversidad y motivar el seguir adelante; al resto de mi familia que siempre la tengo presente; maestros, compañeros y amigos por incentivar mi crecimiento profesional.

Al amor por estar a mi lado y demostrarme el valor de compartir y disfrutar la vida; a los pacientes por dar sentido al día a día, por ser un libro abierto y permitirme seguir aprendiendo.

ÍNDICE

I.	INTRODUCCIÓN	4
II.	MARCO TEÓRICO	5
III.	JUSTIFICACIÓN	16
IV.	PREGUNTA A RESPONDER	17
V.	HIPÓTESIS	17
VI.	OBJETIVOS	18
VII.	VARIABLES	19
VIII.	TIPO DE ESTUDIO	20
IX.	DEFINICIONES CONCEPTUALES	20
X.	MATERIAL Y MÉTODOS	20
XI.	RESULTADOS	23
XII.	DISCUSIÓN	33
XIII.	CONCLUSIONES	36
XIV.	ABREVIATURAS	38
XV.	REFERENCIAS	45
XVI.	ANEXOS	47

I. INTRODUCCIÓN

La Proteína C-reactiva (PCR) y Velocidad de sedimentación globular (VSG) son los marcadores inflamatorios más utilizados en la práctica clínica. Las dos pruebas suelen utilizarse como herramientas diagnósticas y monitoreo de una gran variedad de padecimientos de diversas etiologías.

Es frecuente encontrar que los resultados de PCR y VSG no presentan una distribución homogénea entre grupos de pacientes no seleccionados, y en la práctica clínica ambos marcadores suelen tener resultados discordantes (PCR alta/VSG normal, PCR normal/VSG alta) lo cual se presenta en aproximadamente 1 de cada 8 pacientes adultos, sin que hasta el momento se hayan caracterizado las variables que pueden influir en dicho resultado.

Acorde a estudios previos se considera que la obtención de resultados discordantes con PCR alta/VSG normal, se correlaciona más frecuentemente con padecimientos infecciosos, infarto al miocardio y tromboembolismo venoso; mientras que resultados con PCR normal/VSG alta correlacionan en mayor frecuencia con enfermedades del tejido conectivo y enfermedad vascular cerebral de origen isquémico.

No se cuenta con estudios realizados en población hispana donde se haya caracterizado la distribución de PCR y VSG discordantes y su correlación diagnóstica, lo anterior podría ser de utilidad para identificar las variables que influyen en el resultado y las características

poblacionales, que permitan una aplicación razonada de ambas pruebas para el diagnóstico y manejo de padecimientos inflamatorios de etiología diversa. La determinación de ambos marcadores al ingreso hospitalario podría identificar y clasificar el tipo de padecimiento al momento de admisión.

II. MARCO TEÓRICO

1.- Respuesta inflamatoria

La respuesta inflamatoria es un mecanismo de respuesta adaptativa (con el fin de restaurar la homeostasia corporal), que acompaña a un proceso inflamatorio el cual puede ser desencadenado por daño tisular por infecciones, lesiones mecánicas (agentes físicos y/o químicos), daño vascular (venoso o arterial), reacciones inmunológicas (alergias), entre otros mecanismos; cuando dicha respuesta altera las variables biológicas corporales se manifiesta clínicamente como síndrome de respuesta inflamatoria sistémica (SRIS).

En 1992 el American College of Chest Physicians (ACCP), en conjunto con the Society of Critical Care Medicine (SCCM), consensaron que el término SRIS define una respuesta clínica a un proceso inflamatorio de origen infeccioso o no infeccioso; por lo cual el SRIS que se compone de signos clínicos y de laboratorio que reflejan un estado de inflamación sistémica; dichas alteraciones en las constantes vitales se presentan de igual forma, independientemente del factor desencadenante (**Tabla 1**).¹⁻⁴

Tabla 1.- Criterios de síndrome de respuesta inflamatoria sistémica (dos o más criterios).⁴

- | |
|--|
| <ul style="list-style-type: none">• Temperatura mayor de 38°C (100.4°F) o menor de 36°C (96.8°F)• Frecuencia cardíaca mayor de 90• Frecuencia respiratoria mayor de 20 o PaCO2 menor de 32mmHg• Alteración en cuenta leucocitaria (>12,000/μL, o < 4,000/μL, o >10% de formas inmaduras) |
|--|

Criterios diagnósticos considerados para la definición del SRIS

2. Proteínas de fase aguda

El proceso de inflamación es mediado por la liberación de diversas citosinas inflamatorias (principalmente IL1, IL6, IL8 y TNF α), prostaglandinas, quimiocinas, eicosanoides y cascadas proteolíticas que inducen cambios en el endotelio vascular lo cual aumenta la permeabilidad e induce cambios en la expresión de receptores transmembrana que favorecen la quimiotaxis y migración celular; dichas alteraciones se manifiestan a nivel orgánico como SRIS y en la práctica clínica puede documentarse el estado inflamatorio de un paciente por medio de la determinación de marcadores séricos conocidos tradicionalmente como “reactantes de fase aguda” (RFA).^{3,5}

Para diversos procesos inflamatorios (independientemente de su origen) se han intentado caracterizar por alteraciones específicas en RFA y en la biometría hemática; por ejemplo.- leucocitosis en procesos infecciosos, enfermedades por depósito de cristales, enfermedades

autoinmunes como enfermedad de Still, neoplasias hematológicas como leucemias agudas, etc., la presencia de anemia con neoplasias, insuficiencia renal crónica (IRC), infecciones crónicas y enfermedades autoinmunes como artritis reumatoide (AR). La trombocitosis reactiva (TR) es también una respuesta secundaria a la liberación de citosinas (principalmente IL6), ya sea por un evento infeccioso, inflamatorio o neoplásico.⁵⁻⁶

Las pruebas de laboratorio son utilizadas en la práctica clínica con el fin de obtener información objetiva acerca del estado inflamatorio, diagnóstico y la gravedad de los pacientes. La respuesta inflamatoria como se comentó es mediada indirectamente por diversas citosinas, el estímulo principal para la síntesis de dichas citosinas se da lugar a nivel hepático, donde los hepatocitos sintetizan y liberan al torrente sanguíneo lo que se conoce como “proteínas de fase aguda” (PFA), las cuales son utilizadas cotidianamente para definir la presencia y el grado de inflamación en un paciente determinado. Entre las PFA se encuentran aquellas que aumentan al menos un 25% durante los estados inflamatorios (proteína C reactiva, amiloide sérico tipo A, fibrinógeno, haptoglobina, ferritina) o que pueden descender (albúmina, transferrina) **Tabla 2.**⁷

Tabla 2.- Proteínas de fase aguda.⁷

<ul style="list-style-type: none"> • Proteínas que aumentan su concentración plasmática -Sistema de Complemento C3, C4, C9, factor B, inhibidor C1, Proteína de unión C4b, lectina fijadora de manosa. 	<ul style="list-style-type: none"> • Participantes de la respuesta inflamatoria Fosfolipasa A2, proteína de unión a lipopolisacáridos, antagonista del receptor de interleucina-1, factor estimulante de colonias de granulocitos.
---	---

<ul style="list-style-type: none"> • Sistema de coagulación y fibrinólisis <p>Fibrinógeno, plasminógeno, activador tisular de plasminógeno, urokinasa, proteína S, vitronectina.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Antiproteasas <p>Inhibidor de α-proteasa, α-antiquimotripsina, inhibidor pancreático de tripsina, inhibidor de inter-α-tripsina.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Proteínas transportadoras <p>Ceruloplasmina, haptoglobina, hemopexina.</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Otras <p>Proteína C reactiva (PCR), amiloide sérico A, glicoproteína α-ácida, fibronectina, ferritina, angiotensinogeno.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Proteínas que disminuyen su concentración plasmática <p>Albumina, transferrina, transtirretina, glicoproteína α-HS, alfa-fetoproteína, globulina fijadora de tiroxina, factor 1 de crecimiento similar a insulina, factor XII.</p>
--	---

3. Proteína C reactiva

La PCR es la PFA más utilizada en la práctica clínica, su importancia no sólo radica en su fiabilidad, sino que junto con otros RFA ha demostrado ser parte activa del abordaje diagnóstico y seguimiento de pacientes en diferentes contextos clínicos.

La PCR es una proteína de la familia de las pentraxinas con peso molecular entre 18,000 a 144,000 Da; fue aislada inicialmente del suero de pacientes con infecciones por neumococo en la década de 1930 y posteriormente en diversos padecimientos infecciosos, autoinmunes, neoplasias, etc. Diversos estudios han demostrado que la PCR podría participar de forma directa o indirecta en el daño vascular; estos hallazgos dan un vuelco importante a la relación entre PCR e inflamación y la asociación diagnóstica con su incremento.⁸

La función más importante de la PCR es su propiedad de unión a fosfolipina (presente en las superficies bacterianas), su capacidad de activar el sistema de complemento y de unión a células fagocíticas por medio de receptores Fc, lo anterior le confiere propiedades que inician la eliminación de patógenos por lo cual se considera que la PCR forma parte del sistema innato de respuesta inmune.⁹⁻¹⁰

El límite superior (punto de corte) de PCR que define el diagnóstico de inflamación, es bastante arbitrario y depende del valor estandarizado por cada laboratorio en una determinada población. En el laboratorio clínico de Médica sur, el valor de corte de PCR se encuentra estandarizado en 7.5 mg/dl; a nivel internacional se considera normal un valor menor a 10mg/dl.¹¹ En un estudio realizado por Woloshin & Schwartz (2005), se describió la distribución de los valores de PCR en diferentes grupos raciales con sujetos aparentemente sanos, encontrando niveles mayores de PCR en mujeres y un aumento relacionado con la edad.

La determinación de PCR y VSG de forma rutinaria no es una práctica clínica validada; en un estudio de Colombet, *et al* (2010) con 5777 pacientes, se encontró un total de 33% de resultados discordantes al realizar determinaciones simultáneas de PCR y VSG, encontraron que sólo 25 casos de PCR alta/VSG normal, tuvieron un proceso inflamatorio activo.¹²⁻¹³

La alta prevalencia de PCR elevada en pacientes con procesos infecciosos, ha llevado a una idea generalizada de una relación causa-efecto; en estudios previos los valores de corte >10mg/dl se

asociaron con infecciones en el 80% de los casos y los valores >50mg/dl con 88 a 94% de los casos.¹⁴⁻¹⁵

Las infecciones virales y otras características clínicas están asociadas con un valor de PCR elevado (obesidad, tabaquismo, IRC, consumo de alcohol, sedentarismo, depresión, edad, riesgo cardiovascular, etc.). Se han propuesto las siguientes fórmulas para corregir el valor de PCR según la edad:

-Limite alto de referencia (mg/dl)= Edad (en años)/50 para hombres.

- Limite alto de referencia (mg/dl)= Edad (en años)/50 + 0.6 para mujeres.¹⁶⁻¹⁷

4. Velocidad de sedimentación globular

La velocidad de sedimentación globular (VSG) fue descrita en 1921 por Robert Fahraes y Alf Westergren como una prueba de reacción inflamatoria, inicialmente utilizada para monitorizar la evolución de pacientes con tuberculosis; actualmente se considera que es una herramienta útil, sencilla, barata y ampliamente utilizada en la mayoría de las unidades clínicas, tiene utilidad para evaluar la presencia de inflamación en un paciente determinado. La VSG se trata de un RFA no proteico que refleja la viscosidad del plasma (particularmente la concentración de fibrinógeno) y la presencia de PFA circulantes, el resultado de VSG se reporta en mm/hora. Se ha descrito una fórmula de corrección para la edad:

-Límite alto de VSG (mm/hr)= (Edad)/2 para hombres.

- Limite alto de VSG (mm/Hr)= (Edad) + 10/2 en el caso de las mujeres.¹⁸⁻²⁰

En un estudio retrospectivo de 1006 pacientes se encontró que un valor >100mm/h se asoció comúnmente a procesos infecciosos (33% de los casos), neoplasias malignas (17%), insuficiencia renal crónica y síndrome nefrótico (17%) y padecimientos inflamatorios no infecciosos (14%); se ha reportado que la VSG no se afecta por hemodiálisis. En algunos estudios, la velocidad de sedimentación globular como marcador inflamatorio, ha sido predictiva de insuficiencia cardiaca.²¹⁻²³

5. PCR y VSG aplicaciones específicas

El grupo de pacientes en quienes la determinación de PCR y VSG adquieren su mayor utilidad es en pacientes con artritis reumatoide (AR), polimialgia reumática y arteritis de células gigantes, ya que su incremento indica actividad de la enfermedad.

En el caso de AR, tienen su utilidad para monitorizar la actividad inflamatoria; inicialmente VSG fue el marcador de elección sin embargo en años recientes PCR tomó mayor importancia clínica, por sus implicaciones en la progresión y pronóstico ambos marcadores siguen siendo parámetros importantes de actividad reumática, por ejemplo: las elevaciones de PCR y VSG

están asociadas con progresión radiográfica a los 6 y 12 meses después de su determinación, incluso valores seriados correlacionan significativamente con progresión de AR hasta por 20 años.²³⁻²⁵

En el caso de polimialgia reumática (PMR) y arteritis de células gigantes (ACG), se consideran enfermedades relacionadas con valores elevados (concordantes) de PCR y VSG; solo 10-20% de los casos de PMR y 5% de los casos con ARG se presentan con valores normales a pesar de actividad clínica evidente. En el caso de lupus eritematoso sistémico (LES), los valores incrementados de VSG correlacionan con actividad clínica de la enfermedad, mientras que los valores de PCR solo se incrementan en casos con serositis lúpica, sinovitis crónica y la coexistencia de infecciones bacterianas (especialmente con valores >60mg/l).²⁶⁻³⁰

6. PCR y VSG limitaciones

Como ya fue comentado la determinación de PCR y VSG en la práctica clínica son indicadores de la presencia y la intensidad de un proceso inflamatorio de cualquier etiología y algunos valores de corte se han relacionado con procesos infecciosos (PCR >10mg/dl y VSG >100mm/h).

Algunas desventajas de VSG respecto a PCR son las siguientes:

La VSG es una medida indirecta de la concentración de PFA, que según estudios previos puede modificarse por el número de eritrocitos y la concentración de inmunoglobulinas séricas; su

valor aumenta en relación con la edad, sexo femenino, obesidad y el embarazo. Se ha descrito que el valor de PCR se incrementa por características y hábitos poblacionales como obesidad, consumo de tabaco, diabetes mellitus, hipertensión arterial sistémica, insuficiencia renal crónica, sedentarismo, edad, consumo de alcohol y la ingesta de terapia de reemplazo hormonal. En 2008 Keenan *et al*, reportaron una correlación no significativa entre los valores elevados de PCR y VSG en relación a las manifestaciones clínicas en pacientes con AR, LES y OA.

31-37

7. PCR y VSG Controversias

Los resultados discordantes entre PCR y VSG son encontrados con frecuencia, lo cual podría ser explicado por diferencias en la producción o modulación de citosinas en diferentes enfermedades, a continuación se muestra una tabla comparativa de los tres últimos estudios publicados donde se reporta la frecuencia y correlación diagnóstica entre PCR y VSG discordantes.^{13, 38-39}

Tabla 3.- Estudios previos de PCR y VSG discordantes

Autor principal y año de publicación	Costenbader KH, <i>et al</i> , 2007 ^a	Colombet I, <i>et al</i> ; 2010 ^b	Feldman M, <i>et al</i> ; 2013 ^c
n, total	2069	5777	1753
n, discordantes	87 (4.2%)	1878 (33%)	212 (12%)
Tipo de discordancia			

PCR alta/VSG normal	32 (1.5%)	278 (5%)	105 (6%)
Edad (DE)	50.1 (13.9)	67 (19)	58 (21)
Mujeres n (%)	28 (88%)	No especificado	50 (48%)
Correlación diagnóstica principal	Infecciones y EMTC	Infecciones (todos con inflamación activa)	Infecciones, inflamación, IAM/TEV
Variable asociada con la discordancia	Hipoalbuminemia	Hematocrito >45%	Sin factor identificado
PCR normal/VSG alta	55 (2.6%)	1600 (28%)	107 (6%)
Edad en años (DE)	55.5 (19.0)	62 (19)	59 (17)
Mujeres n (%)	42 (76%)	No especificado	78 (73%)
Correlación diagnóstica	Infecciones y AR	Solo 8% con inflamación activa: FOD, sarcoidosis	Infecciones, inflamación, EVC/AIT
Variable asociada con la discordancia	Cr >1mg/dl, hipoalbuminemia	Hematocrito <45% y Cr >1.5 mg/dl	Sexo femenino (73%)

a.- No se encontraron diferencias respecto a la edad y sexo. La presencia de infecciones se presentó 14 veces más frecuente en pacientes con PCR normal/VSG alta (en orden de frecuencia.- osteomielitis, infección asociada a prótesis y celulitis). Valores de Cr>1 mg/dl fueron 5.5 veces más frecuentes en el grupo con PCR alta/VSG normal. La presencia de hipoalbuminemia se encontró en ambas discordancias. AR (artritis reumatoide), EMTC (enfermedad mixta de tejido conectivo). **b.-** Del grupo con PCR alta/VSG normal, todos los casos estuvieron asociados con procesos inflamatorios de origen infeccioso, mientras que del grupo con PCR normal/VSG alta solo el 8% presentó inflamación activa correspondiente a síndromes

infecciosos, que por orden de frecuencia fueron: FOD, sarcoidosis y diarrea por *isospora belli*.

c.- Las infecciones más frecuentes fueron de piel/tejidos blandos, gastrointestinales, y urinarias para el grupo de PCR alta/VSG normal; mientras que las infecciones osteo-articulares y de piel/tejidos blandos las relacionadas con PCR normal/VSG alta. Los procesos inflamatorios más frecuentes fueron las ETC y específicamente AR para PRC alta/VSG normal y LES para PCR normal/VSG alta. No hubo diferencias entre los grupos respecto al consumo de tabaco, esteroides, AINEs, ASA y estatinas, solo hubo predominio de mujeres en el grupo de PCR normal/VSG alta.

III. JUSTIFICACIÓN

- Se desconoce la frecuencia y las características poblacionales de los pacientes con resultado de PCR y VSG discordantes en médica sur
- No se ha establecido si las características de los pacientes con PCR y VSG discordantes son diferentes en relación a pacientes con elevación de ambos marcadores.
- No se ha demostrado que los resultados de PCR y VSG discordantes tengan utilidad clínica para determinar la distribución categórica de un diagnóstico clínico.
- Se desconoce si la correlación diagnóstica entre pacientes con PCR y VSG discordantes es diferente en pacientes con elevación concordante de ambos marcadores.
- No se ha estudiado la correlación diagnóstica entre PCR y VSG discordantes en pacientes atendidos en un hospital de México.

III. PREGUNTA A REPONDER

- ¿Cuáles es la frecuencia de PCR y VSG discordantes en un hospital de México?
- ¿Las características basales de los pacientes con PCR y VSG discordantes son diferentes a los pacientes con PCR y VSG elevados?
- ¿Los resultados de PCR y VSG discordantes son útiles para determinar la distribución categórica de un diagnóstico clínico?
- ¿Cuál es la correlación diagnóstica de los pacientes con resultados de PCR y VSG discordantes en población mexicana?
- ¿La correlación diagnóstica de PCR y VSG discordantes es diferente a los pacientes con elevación de ambos marcadores?
- ¿Qué significado clínico tiene encontrar un resultado discordante entre PCR y VSG en pacientes atendidos en un hospital de México?

V. HIPÓTESIS

Los pacientes con resultados de PCR y VSG discordantes presentan una correlación diagnóstica diferencial para diversos padecimientos

VI. OBJETIVOS

Objetivo primario

- Determinar la frecuencia y la correlación diagnóstica de PCR y VSG discordantes en pacientes adultos en un hospital de México.

Objetivos secundarios

- Determinar la frecuencia de PCR y VSG discordantes
- Identificar si las características de los pacientes con resultado de PCR y VSG discordantes son diferentes a los pacientes con elevación de ambos marcadores
- Identificar si la correlación diagnóstica en pacientes con ambos marcadores elevados (PCR y VSG), es diferente a la encontrada cuando dichos resultados son discordantes (PCR alta/VSG normal y PCR normal/ VSG alta)
- Conocer la utilidad clínica de un resultado de PCR y VSG discordante, para identificar una correlación diagnóstica

VII. VARIABLES

Tabla 4. Variables

VARIABLES DEPENDIENTES

Variable	Tipo de variable
1. Proteína C reactiva	Continua
2. Velocidad de sedimentación globular	Continua

VARIABLES INDEPENDIENTES

1. Sexo	Categórica
2. Edad	Continua
3. Diagnóstico final	Categórica
4. Índice de masa corporal (IMC)	Continua
5. Tabaquismo	Categórica
6. consumo de analgésicos anti-inflamatorios no esteroideos (AINEs)	Categórica
7. Consumo de esteroides	Categórica
8. consumo de estatinas	Categórica
9. Insuficiencia renal crónica (IRC)	Categórica
10. Albumina sérica	Continua
11. Cuenta de leucocitos	Continua
12. Neutropenia	Categórica
13. Neoplasia	Categórica

VIII. TIPO DE ESTUDIO

- Estudio retrospectivo observacional

IX. DEFINICIONES CONCEPTUALES

1. Insuficiencia renal crónica (IRC)

-Deterioro de la función renal con una tasa de filtrado glomerular menor a 60ml/min/1.73m² presente por más de 3 meses.⁴⁰

2. Neutropenia

- Cuenta absoluta de neutrófilos inferior a 1500 células/ml.⁴¹

X. MATERIALES Y MÉTODOS

Se realizó una búsqueda en el archivo del laboratorio central de Médica sur de todas las determinaciones de PCR y VSG durante el periodo de Enero 2009- Abril 2013, fueron seleccionados los pacientes que contaran con determinaciones simultaneas de PCR y VSG (correspondientes a la misma fecha); posteriormente se incluyeron a los pacientes con

resultados discordantes (PCR alta/VSG normal y PCR normal/VSG alta, de acuerdo al valor de corte del laboratorio), se realizó una selección aleatoria de los casos control (pacientes con PCR y VSG elevados) y finalmente se realizó una selección con los siguientes:

- **Criterios de inclusión**

- Pacientes mayores de 18 años que hayan sido hospitalizados durante el periodo de Enero 2009- Abril 2013, que cuenten con una primera toma de PCR y VSG ambas de forma simultánea como parte de su valoración clínica de ingreso.
- Pacientes que cuenten con las variables independientes de laboratorio el mismo día de la toma de PCR y VSG.
- Pacientes con expediente clínico completo para obtener el resto de variables independientes.

- **Criterios de exclusión**

- Pacientes menores de 18 años
- Pacientes embarazadas
- Pacientes que no contaran con PCR y VSG obtenidas de forma simultánea
- Pacientes sin expediente o con expediente clínico incompleto que no contara con las variables a investigar

Análisis estadístico

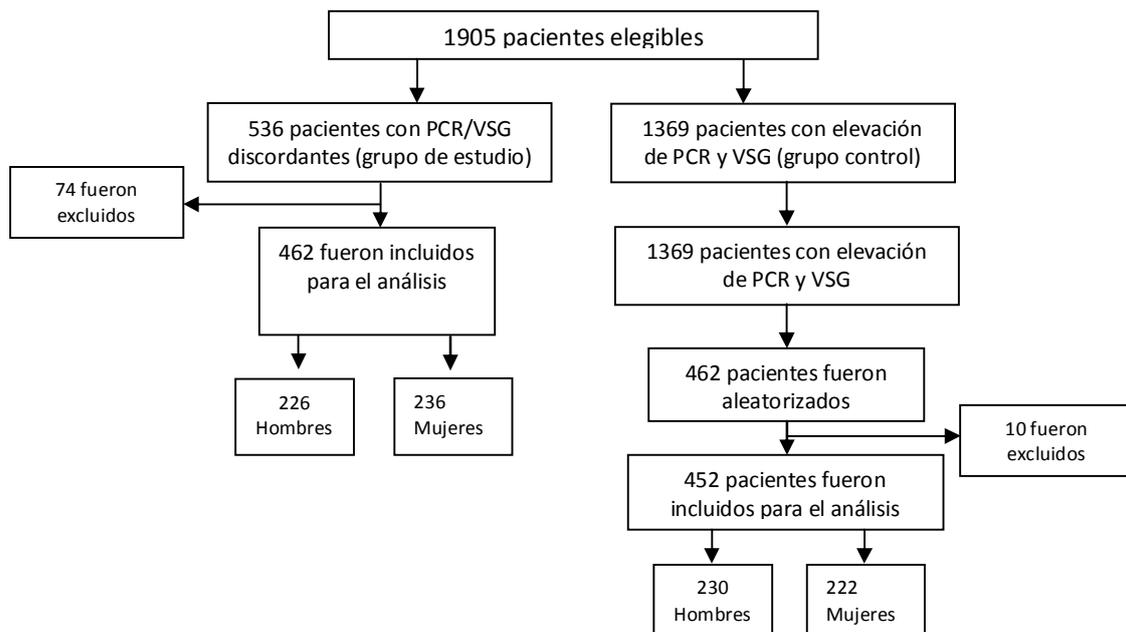
- Se realizó un análisis exploratorio y descriptivo de las variables.
- Los datos fueron expresados con la media y desviación estándar (DE), o en número y porcentaje.
- Se consideró un valor de P significativo, cuando este fue menor a 0.05.

XI. RESULTADOS

A) Características basales de la población.

Durante el periodo de Enero 2009- Abril 2013 el laboratorio central de Medica sur se realizaron en 1905 sujetos tomas simultaneas de PCR y VSG, de las cuales 1369 pruebas resultaron con elevación de ambos marcadores y 536 (39.15%) correspondieron a resultados discordantes (PCR alta/VSG normal y PCR normal/VSG alta), de los cuales 472 sujetos (88.05 %) cumplieron los criterios de inclusión para el estudio y se excluyeron 10 pacientes embarazadas (n=462).

Figura 1.- Distribución y aleatorización de pacientes.



Las edades entre los grupos de discordancia fueron similares con una edad promedio global de 46 ± 18 años; se encontró que 226 casos (48.91%) fueron hombres y 236 (51.08%) mujeres. La edad promedio y DE en el grupo control fue de 50 ± 17 años y se encontró que 230 casos (51%) fueron hombres y 222 casos (49%) fueron mujeres. (Figura 1)

Se incluyó un grupo control de pacientes con elevación de ambos RFA, mediante una selección aleatorizada 1:1 (n=462) mediante el programa research randomizer (Copyright ©1997-2008 by Geoffrey C. Urbaniak and Scott Plous), de los cuales fueron excluidos 10 pacientes por presentar un diagnóstico asociado con embarazo.

Tabla 5.- Características basales entre los pacientes con resultado de PCR/VSG discordantes y PCR/VSG con elevación concordante.

	Discordantes (n=462)	Concordantes (n=452)	valor de p
Edad (años) +/- DE	46 +/- 18	50 +/- 17	
Mujeres, N. (%)	236 (51)	222 (49)	0.552
IMC >30, N. (%)	70 (15)	58 (13)	0.312
Tabaquismo			
Nunca, N. (%)	278 (60)	268 (59)	0.786
Actual, N. (%)	115 (25)	131 (29)	0.163
Exfumador, N. (%)	69 (15)	53 (12)	0.153
Consumo de AINEs y/o ASA, N. (%)	177 (38)	156 (35)	0.232
Consumo de esteroides, N. (%)	56 (12)	45 (10)	0.296
Consumo de estatinas, N. (%)	47 (10)	70 (15)	0.016*
IRC, N. (%)	15 (3)	43 (10)	<0.001*
Neutropenia, N. (%)	4 (1)	8 (2)	0.231
Neoplasias, N. (%)			
Hematológicas, N. (%)	8 (2)	2 (0.4)	0.059
Sólidas, N. (%)	31 (7)	46 (10)	0.059

Las características basales entre el grupo de pacientes con resultados de PCR/VSG discordantes y el grupo de pacientes con elevación de ambos reactantes de fase aguda fueron similares, solo

se encontró diferencia significativa en un mayor consumo de estatinas y presencia de IRC en este último grupo. (Tabla 5)

Tabla 6.- Características de la población con PCR/VSG discordantes (por tipo de discordancia)

Variable	PCR alta/VSG normal (n=343)	PCR normal/VSG alta (n= 119)	Valor de p
Edad (años) +/- DE	48 +/- 18	47 +/- 15	
Mujeres, N. (%)	148 (43.1%)	88 (73.9%)	<0.001*
IMC >30, N. (%)	52 (15%)	18 (15%)	0.993
Tabaquismo, N. (%)			
Nunca	198 (57.7%)	80 (67.2%)	0.061
Actual	94 (27.4%)	21 (17.6%)	0.021*
Exfumador	51 (14.8%)	18 (15.1%)	0.946
Consumo de AINEs y/o ASA, N. (%)	112 (32.6%)	65 (54.6%)	<0.001*
Consumo de esteroides, N. (%)	38 (11.0%)	18 (15.1%)	0.273
Consumo de estatinas, N. (%)	33 (9.6%)	14 (11.7%)	0.523
IRC, N. (%)	9 (2.6%)	6 (5.0%)	0.268
Albumina, N. (%)			
>= 4 g/dl	63 (18.3%)	21 (17.6%)	0.860
3.0 -3.9 g/dl	196 (57.1%)	82 (68.9%)	0.019*
2.0 -2.9 g/dl	78 (22.7%)	15 (12.6%)	0.008*
1.0 -1.9 g/dl	6 (1.7%)	1 (0.8%)	0.407
<1g/dl	0 (0%)	0 (0%)	
Leucocitos, N. (%)			
Leucopenia	19 (5.5%)	7 (5.8%)	0.890
10 a 20	127 (37.0%)	23 (19.3%)	<0.001*
> 20	12 (3.4%)	2 (1.6%)	0.238
Neutropenia, N. (%)	2 (0.5%)	2 (1.6%)	0.379
Neoplasias, N. (%)			
Hematologías	6 (1.7%)	2 (1.6%)	0.960
Solidas	22 (6.4%)	9 (7.5%)	0.677

En las características del grupo de estudio separado por tipo de discordancia se encontró que las edades de los pacientes fueron similares, la población de estudio para el grupo de PCR alta/VSG normal fue de 343 sujetos y de 119 en el grupo de PCR normal/ VSG alta (tabla 6).

Las características asociadas con la discordancia de PCR alta/VSG normal, fueron el consumo actual (al momento de tomar los RFA) de tabaco ($p=0.021$), valor de albumina sérica entre 2.0-2.9 g/dl ($p=0.008$) y la presencia de leucocitosis con una cuenta entre 10 a 20 mil leucocitos/mm³ ($p<0.001$), llamando la atención que no hubo diferencia para una cuenta leucocitaria mayor a 20 mil leucocitos/mm³.

Las características asociadas con la discordancia PCR normal/VSG alta fueron el sexo femenino ($p<0.001$); el consumo de AINEs y/o ASA ($p<0.001$), y otra característica asociada fue un valor de albumina entre 3.0 -3.9 g/dl ($p=0.019$).

Entre los grupos de PCR alta/VSG normal y PCR normal/VSG alta no se encontró diferencia en otras características basales como la edad, obesidad (IMC >30), consumo de esteroides ó estatinas, presencia de IRC, leucopenia, neutropenia, neoplasias, antecedente de consumo de tabaco (no actual) y tampoco para valores de albumina mayores o iguales a 4g/dl y tampoco para valores menores a 1.9g/dl.

B) Correlación diagnóstica entre PCR/VSG discordantes y PCR/VSG concordantes

La distribución por categorías diagnósticas entre el grupo de estudio (PCR/VSG discordantes, sin considerar tipo de discordancia) y el grupo control se describe en la siguiente tabla 7.

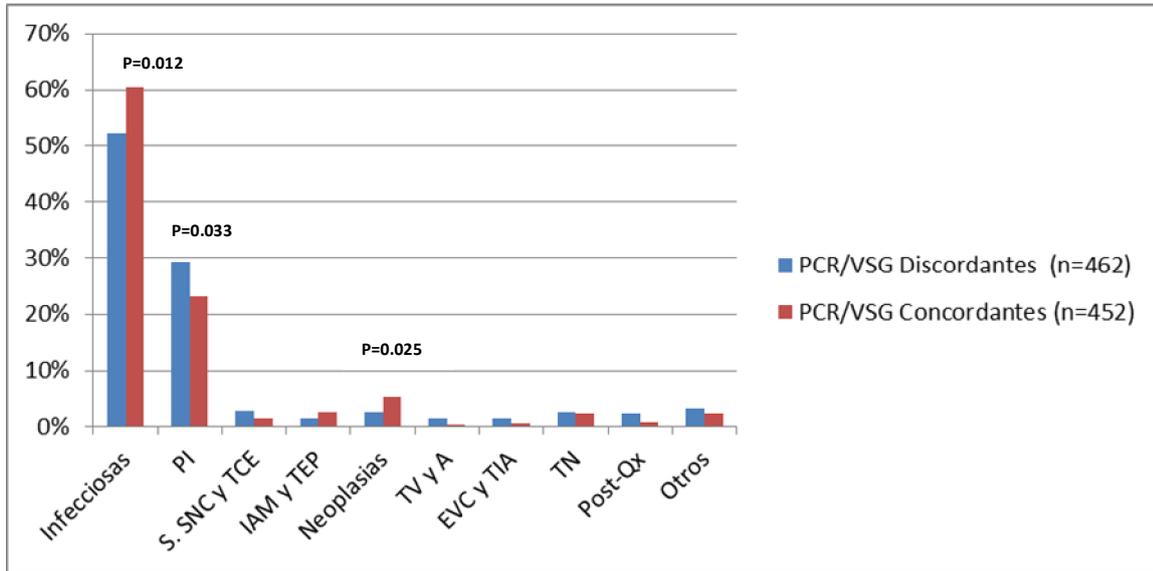
Tabla 7.- Categorías diagnósticas entre el grupo de estudio y el grupo control.

	Discordantes (n=462)	Concordantes (452)	valor de p
Infeciosas, N. (%)	242 (52.3)	274 (60.6)	0.012*
PI, N. (%)	136 (29.4)	105 (23.2)	0.033*
S. SNC y TCE, N. (%)	13 (2.8)	6 (1.3)	0.113
IAM y TEP, N. (%)	7 (1.5)	12 (2.6)	0.228
Neoplasias, N. (%)	12 (2.5)	25 (5.5)	0.025*
TV y A	7 (1.5)	2 (0.4)	0.098
EVC y TIA, N. (%)	7 (1.5)	3 (0.6)	0.214
TN, N. (%)	12 (2.5)	10 (2.2)	0.704
Post-Qx, N. (%)	11 (2.3)	4 (0.8)	0.073
Otros, N. (%)	15 (3.2)	11 (2.4)	0.459

PI.- Padecimientos inflamatorios no infecciosos. S. SNC.- Sangrado del sistema nervioso central. TCE.- traumatismo craneo encefálico. IAM.- Infarto agudo al miocardio. TEP.- Tromboembolia pulmonar. TV.- trombosis venosa, TA.- trombosis arterial. EVC.- Evento vascular isquémico. TIA.- Ataque isquémico transitorio. TN.- trastornos neurológicos. Post-QX.- Pacientes en estado postquirúrgico.

Los valores elevados de PCR y VSG (concordantes), se encontraron asociados de forma significativa con padecimientos infecciosos ($p=0.012$) y neoplasias ($p=0.025$). Los resultados discordantes de PCR y VSG se asociaron significativamente con padecimientos inflamatorios ($p=0.033$). No se encontró diferencia significativa con el resto de categorías diagnósticas, lo anterior sin considerar el tipo de discordancia.

Figura 2.- Categorías diagnósticas de 462 pacientes con resultado de PCR y VSG discordantes y 452 pacientes con PCR y VSG alta (rojo).



PI.- Padecimientos inflamatorios no infecciosos. S. SNC.- Sangrado del sistema nervioso central. TCE.- traumatismo craneoencefálico. IAM.- Infarto agudo al miocardio. TEP.- Tromboembolia pulmonar. TV.- trombosis venosa, TA.- trombosis arterial. EVC.- Evento vascular isquémico. TIA.- Ataque isquémico transitorio. TN.- trastornos neurológicos. Post-QX.- Pacientes en estado postquirúrgico.

La asociación diagnóstica de la elevación de ambos marcadores PCR alta/VSG alta fue significativa para los padecimientos infecciosos ($p=0.012$) y neoplasias ($p=0.025$), mientras que la asociación diagnóstica para padecimientos inflamatorios no infecciosos correspondió al grupo de PCR y VSG discordantes ($p=0.033$).

C) Correlación diagnóstica por tipo de discordancia PCR alta/VSG normal VS PCR normal/VSG alta

La distribución por etiologías diagnósticas según el tipo de discordancia se describe en la siguiente tabla:

Tabla 8.- Categorías diagnósticas en los 462 pacientes con PCR/VSG discordantes.

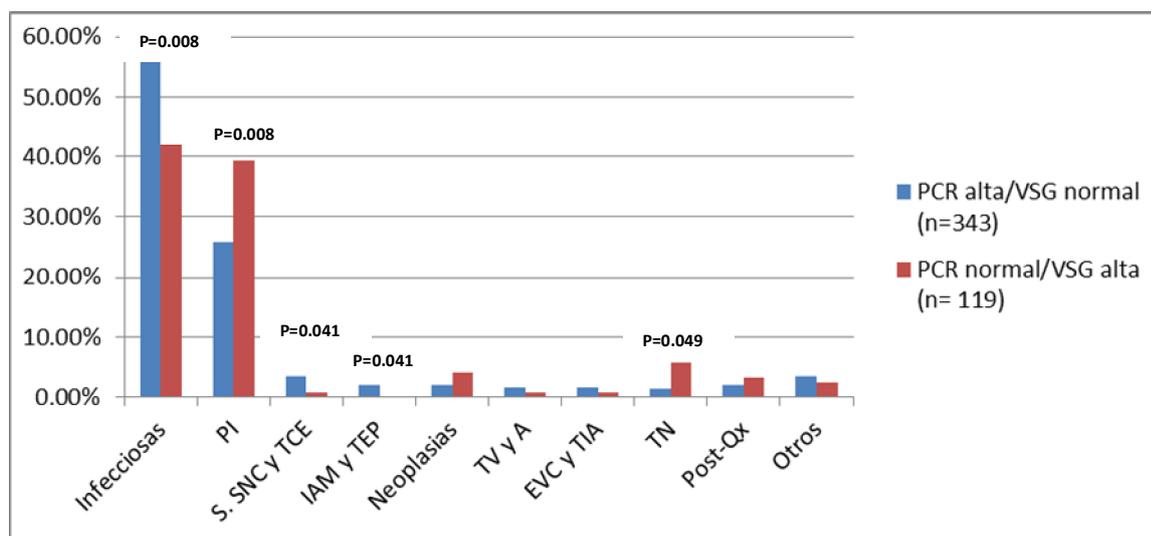
	PCR alta/VSG normal (n=343)	PCR normal/VSG alta (n= 119)	valor de p
Infecciosas, N. (%)	192 (55.9%)	50 (42.0%)	0.008*
PI, N. (%)	89 (25.9%)	47 (39.4%)	0.008*
S. SNC y TCE, N. (%)	12 (3.4%)	1 (0.8%)	0.041*
IAM y TEP, N. (%)	7 (2.0%)	0 (0%)	0.008*
Neoplasias, N. (%)	7 (2.0%)	5 (4.2%)	0.278
TV y TA	6 (1.7%)	1 (0.8%)	0.407
EVC y TIA, N. (%)	6 (1.7%)	1 (0.8%)	0.407
TN, N. (%)	5 (1.4%)	7 (5.8%)	0.049*
Post-Qx, N. (%)	7 (2.0%)	4 (3.3%)	0.468
Otros, N. (%)	12 (3.4%)	3 (2.5%)	0.576

PI.- Padecimientos inflamatorios no infecciosos. S. SNC.- Sangrado del sistema nervioso central. TCE.- traumatismo craneo encefálico. IAM.- Infarto agudo al miocardio. TEP.- Tromboembolia pulmonar. TV.- trombosis venosa, TA.- trombosis arterial. EVC.- Evento vascular isquémico. TIA.- Ataque isquémico transitorio. TN.- trastornos neurológicos. Post-QX.- Pacientes en estado postquirúrgico.

La correlación diagnóstica de la discordancia PCR alta/VSG normal fue significativa para los padecimientos infecciosos ($p=0.008$), sangrado del sistema nervioso central y TCE ($p=0.041$) y también para IAM y TEP ($p=0.008$).

La correlación diagnóstica de la discordancia de PCR normal/VSG alta, fue significativa para los padecimientos inflamatorios ($p=0.008$) y trastornos neurológicos ($p=0.049$). No se encontró una asociación diagnóstica con el resto de padecimientos (Figura3).

Figura 3.- Categorías diagnósticas de 343 pacientes con PCR alta/VSG normal (azul) y 119 pacientes con PCR normal/VSG alta (rojo).



PI.- Padecimientos inflamatorios no infecciosos. S. SNC.- Sangrado del sistema nervioso central. TCE.- traumatismo craneo encefálico. IAM.- Infarto agudo al miocardio. TEP.- Tromboembolia pulmonar. TV.- trombosis venosa, TA.- trombosis arterial. EVC.- Evento vascular isquémico. TIA.- Ataque isquémico transitorio. TN.- trastornos neurológicos. Post-QX.- Pacientes en estado postquirúrgico.

Tabla 9.- Categorías de padecimientos inflamatorios en los 462 pacientes con PCR/VSG discordantes (por tipo de discordancia).

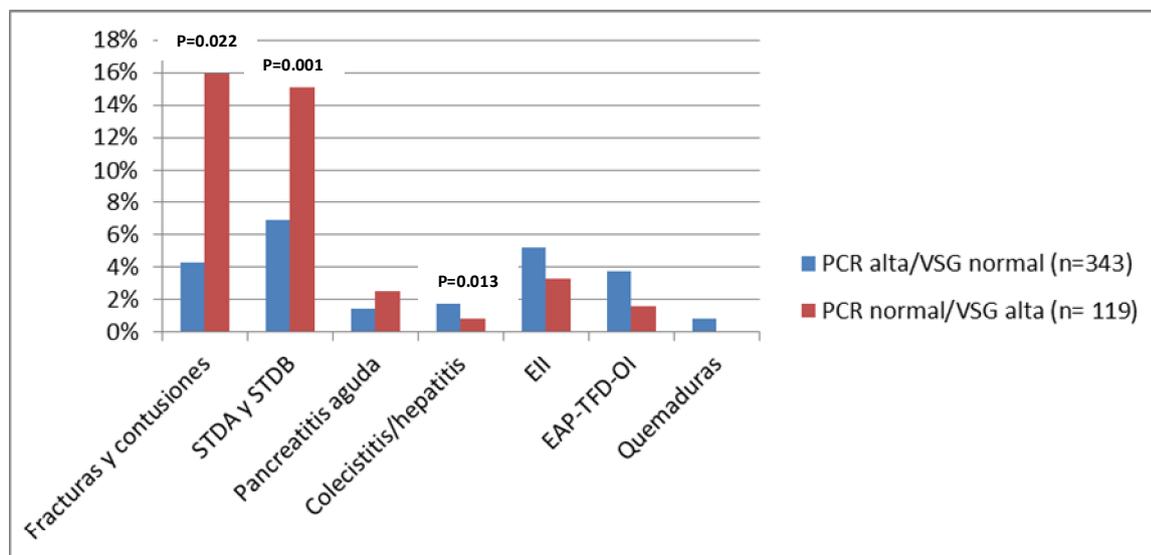
	PCR alta/VSG normal (n=343)	PCR normal/VSG alta (n= 119)	valor de p
ETC, N. (%)	15 (4.3)	19 (15.9)	0.001*
Fracturas y contusiones, N. (%)	24 (6.9)	18 (15.1)	0.022*
STDA y STDB, N. (%)	5 (1.4)	3 (2.5)	0.500
Pancreatitis aguda, N. (%)	5 (1.4)	1 (0.8)	0.559
Colecistitis/hepatitis, N. (%)	6 (1.7)	0	0.013*

EII, N. (%)	18 (5.2)	4 (3.3)	0.356
EAP-TFD-OI, N. (%)	13 (3.7)	2 (1.6)	0.178
Quemaduras, N. (%)	3 (0.8)	0	0.082

ETC.- Enfermedad del tejido conectivo. STDA.- sangrado de tubo digestivo alto, STDB.- sangrado de tubo digestivo bajo. EII.- Enfermedad inflamatoria intestinal.

Considerando los diferentes padecimientos inflamatorios se encontró una correlación diagnóstica para la discordancia de PCR alta/VSG normal, sólo en los casos de colecistitis/hepatitis ($p=0.013$). Se encontró una correlación diagnóstica para la discordancia PCR normal/VSG alta, para las enfermedades del tejido conectivo ($p=0.001$), fracturas y contusiones ($p=0.022$). Para el resto de padecimientos no se encontraron diferencias significativas. Tabla 9

Figura 4.- Categorías diagnósticas de 343 pacientes con PCR alta/VSG normal (azul) y 119 pacientes con PCR normal/VSG alta (rojo), con padecimientos inflamatorios no infecciosos.



STDA.- sangrado de tubo digestivo alto. STDB.- sangrado de tubo digestivo bajo. EII.- enfermedad inflamatoria intestinal. EAP.- enfermedad

ácido péptica. TFD.- trastorno funcional digestivo. OI.- Oclusión intestinal.

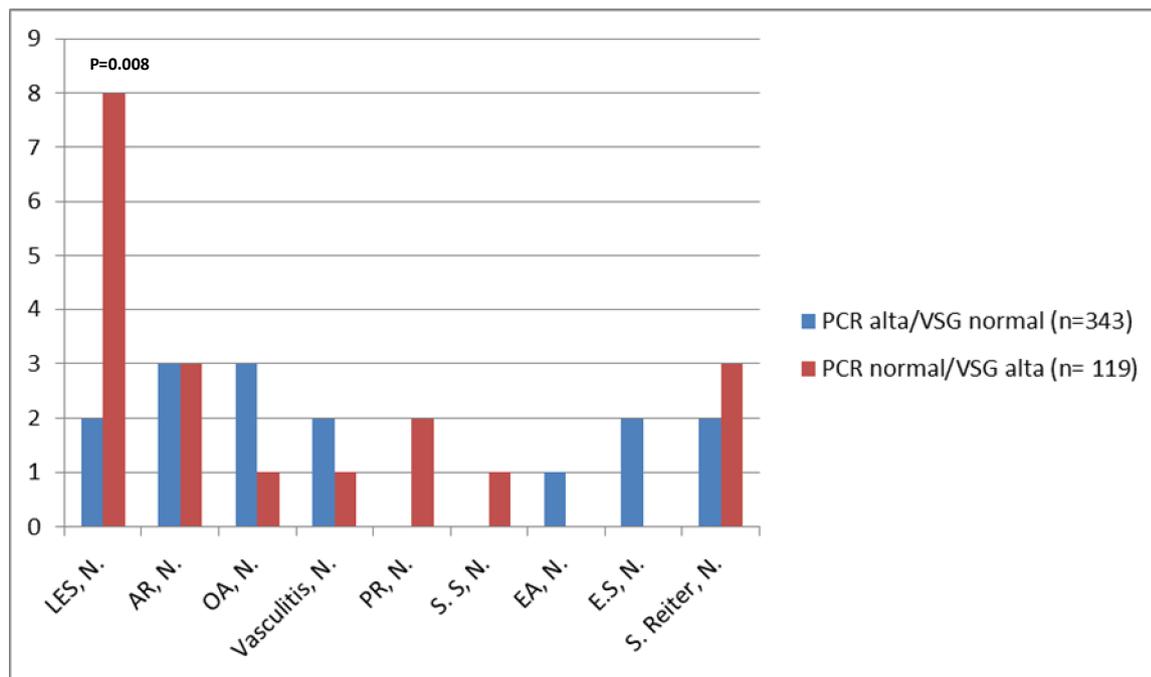
Tabla 10.- Tipos de enfermedades del tejido conectivo en los 462 pacientes con PCR/VSG discordantes.

	PCR alta/VSG normal (n=343)	PCR normal/VSG alta (n= 119)	valor de p
LES, N.	2	8	0.008*
AR, N.	3	3	0.28
OA, N.	3	1	0.972
Vasculitis, N.	2	1	0.783
PMR, N.	0	2	0.154
S. S., N.	0	1	0.315
EA, N.	1	0	0.317
E. S., N.	2	0	0.156
S. Reiter, N.	2	3	0.195

LES.- lupus eritematoso sistémico. AR.- artritis reumatoide, OA.- osteoartritis. PMR.- poli-mialgia reumática. S. S.- síndrome de Sjögren. EA.- espondilitis anquilosante. E. S.- enfermedad de Still. S. Reiter.- síndrome de Reiter.

En el grupo de enfermedades del tejido conectivo, solo se encontró una correlación diagnóstica significativa para el grupo de PCR normal/VSG alta en el caso de pacientes con lupus eritematoso sistémico ($p=0.008$). (Figura 5)

Figura 5.- Categorías diagnósticas de 343 pacientes con PCR alta/VSG normal (azul) y 119 pacientes con PCR normal/VSG alta (rojo), con enfermedades del tejido conectivo.



LES.- lupus eritematoso sistémico. AR.- artritis reumatoide, OA.- osteoartritis. PMR.- poli-mialgia reumática. S. S.- síndrome de Sjögren. EA.- espondilitis anquilosante. E. S.- enfermedad de Still. S. Reiter.- síndrome de Reiter.

XII. DISCUSIÓN

La determinación de los reactantes de fase aguda PCR y VSG, de forma aislada ó en combinación ha sido durante muchos años de utilidad para el clínico en el diagnóstico y seguimiento de diversas enfermedades de origen infeccioso e inflamatorio.³⁶

La frecuencia encontrada en el presente estudio de PCR/VSG discordantes fue de 39.15%, lo cual representa el mayor porcentaje encontrado con respecto a los estudios previos y que hasta el momento había sido de 33% según el estudio de Colombert I, *et al*; 2010.

La distribución por sexo y la edad de nuestra población total (sin considerar tipo de discordancia) fue similar entre el grupo de estudio y el grupo control, solo dos características basales entre las poblaciones estuvieron asociadas a un resultado discordante (tabla 5), en este caso fueron el consumo de estatinas y la presencia de insuficiencia renal crónica; sin embargo considerando las características poblacionales por tipo de discordancia (tabla 6), encontramos que las características asociadas a la discordancia de PCR alta/VSG normal fueron el consumo de tabaco, hipoalbuminemia (entre 2.0 a 2.9 g/dL) y leucocitosis entre 10 a 20 x 10³/μL, los factores asociados previamente a este tipo de discordancia fueron en el estudio de *Costenbader KH, et al, 2007*, la variable de hipoalbuminemia (sin especificar el rango), *Colombet, et al; 2010*, reportó el hematocrito mayor a 45% y en el estudio más reciente de *Feldman M, et al; 2013*, no se encontró una variable poblacional asociada a esta discordancia.

Las características asociadas a la discordancia de PCR normal/VSG alta fueron el sexo femenino, consumo de AINEs y/o ASA e hipoalbuminemia (solo en el rango de 3.0 a 3.9 g/dL); los factores asociados previamente a este tipo de discordancia fueron en el estudio de *Costenbader KH, et al, 2007*, el valor de creatinina >1 mg/dL e hipoalbuminemia (sin especificar rango), *Colombet, et al; 2010*, reportó el hematocrito menor a 45% y creatinina >1.5 mg/dL, mientras que en el estudio más reciente de *Feldman M, et al; 2013*, al sexo femenino fue una variable poblacional

asociada a esta discordancia. Al parecer los factores más reproducibles para encontrar una discordancia entre PCR y VSG son el sexo femenino, presencia de hipoalbuminemia y el incremento en azoados (los estudios previos no definieron insuficiencia renal crónica como factor per se). Aunque el consumo de estatinas fue un factor asociado a un resultado discordante entre el grupo de estudio y el control, no fue una variable significativa al comparar a los subgrupos discordantes (PCR alta/VSG normal *versus* PCR normal/VSG alta).

Las categorías diagnósticas para el grupo con resultado discordante (cualquier tipo de discordancia de PCR/VSG) estuvieron asociadas a padecimientos inflamatorios, mientras que para resultado concordante las categorías diagnósticas asociadas fueron infecciones y neoplasias. Considerando las categorías diagnósticas por el tipo de discordancia se encontró que los padecimientos asociados con PCR alta/VSG normal fueron las infecciones, S. SNC/TCE, IAM/TEP; en los tres estudios realizados previamente se coincide con la categoría diagnóstica de infecciones, sin embargo *Costenbader KH, et al, 2007*; además de infecciones también reportó asociación con enfermedades del tejido conectivo y *Feldman M, et al; 2013*, además de infecciones también reportó asociación con padecimientos inflamatorios no infecciosos además de infarto agudo al miocardio y tromboembolia pulmonar. Otra categoría diagnóstica en la que se encontró una asociación significativa con un PCR alta/ VSG normal fue para colecistitis/hepatitis, lo cual no se había encontrado en estudios previos.^{13, 38- 39}

Las categorías diagnósticas asociadas para la discordancia de PCR normal/VSG alta fueron los padecimientos inflamatorios y entre estos predominantemente para las enfermedades del

tejido conectivo (ETC) y entre las ETC sólo hubo correlación diagnóstica para lupus eritematoso sistémico (LES), lo cual coincide con el resultados de *Feldman M, et al; 2013*, otra categoría diagnóstica asociada significativamente a esta discordancia fue para fracturas y contusiones entidades para las cuales los estudios previos no habían reportado una asociación diagnóstica con PCR/VSG discordantes. Los trastornos neurológicos también se asociaron a este tipo de discordancia, siendo las Crisis de agudas de migraña (2 casos) y los ataques de epilepsia (2casos), los padecimientos más frecuentes; (el resto correspondió a un caso de cefalea tensional, uno síndrome de Guillain Barre y un caso de enfermedad de Parkinson). ^{13, 38-39}

XIII. CONCLUSIONES

- La discordancia de resultados, en tomas simultaneas entre PCR y VSG cuando en un hallazgo frecuente.
- No se identificó ninguna variable poblacional, que pueda predecir un resultado de PCR y VSG discordante.
- En los pacientes con resultados de PCR/VSG discordantes los factores de consumo de tabaco, albumina sérica entre 2.0-2.9 g/dl y leucocitosis entre 10 a 20 mil leucocitos/mm³ pueden predecir una discordancia de PCR alta y VSG normal.
- En los pacientes con resultados de PCR/VSG discordantes los factores como el sexo femenino, consumo de AINEs y/o ASA y albumina entre 3.0 -3.9 g/dl, pueden predecir una discordancia de PCR alta y VSG normal.

- Los resultados de PCR y VSG discordantes tienen una correlación diagnóstica para padecimientos inflamatorios no infecciosos.
- Los padecimientos inflamatorios no infecciosos asociados a PCR/VSG discordantes fueron colecistitis/hepatitis, enfermedades del tejido conectivo, fracturas y contusiones.
- LES fue la única enfermedad del tejido conectivo asociada con un resultado discordante (PCR normal/VSG alta), por lo que en este grupo de pacientes puede ser de utilidad solo solicitar VSG.
- Los resultados obtenidos indican la utilidad de solicitar ambos reactantes de fase aguda en el abordaje diagnóstico de los pacientes incluso cuando los resultados son discordantes.

XIV. ABREVIATURAS

ACCP	American College of Chest Physicians
ACG	Arteritis de células gigantes
AIT	Ataque isquémico transitorio
AR	Artritis reumatoide
BUN	<i>Blood urea nitrogen</i> , Nitrógeno de urea sanguíneo
DE	Desviación estándar
EA	Espondilitis anquilosante
EAP	Enfermedad ácido péptica
EII	Enfermedad inflamatoria intestinal
E. S.	Enfermedad de Still
ETC	Enfermedades del Tejido Conectivo
EVC	Evento Vascular Cerebral
FDA	<i>Food and Drug Administration</i> , Administración de Medicamentos y Alimentos
IAM	Infarto Agudo al miocardio
IQR	<i>Interquartile range</i> , rango intercuartilar
IRC	Insuficiencia renal crónica
IMC	Índice de masa corporal
LES	Lupus eritematoso sistémico
LNA	Límite normal alto
M	Mediana
OI	Oclusión intestinal

PCR	Proteína C reactiva
PI	Padecimientos inflamatorios
PFA	Proteínas de fase aguda
PMR	Polimialgia reumática
RFA	Reactantes de fase aguda
SCCM	The Society of Critical Care Medicine
S. R.	Síndrome de Reiter
SRIS	Síndrome de respuesta inflamatoria sistémica
S. S.	síndrome de Sjögren
STDA	Sangrado de tubo digestivo alto
STDA	Sangrado de tubo digestivo bajo
TC	Tomografía computada
TEV	Trombo-embolismo venoso
TFD	Trastorno funcional digestivo
TN	Trastornos neurológicos
TR	Trombocitosis reactiva
VHB	Virus de hepatitis B
VSG	Velocidad de sedimentación globular

XVII. REFERENCIAS

- 1.- Ruslan Medzhitov. Origin and physiological roles of inflammation. *Nature* 2008; 454: 428-435.

- 2.- Duarte-Mote J, Espinosa López RF, Sánchez Rojas EEG, et al. Síndrome de respuesta inflamatoria sistémica. Aspectos fisiopatológicos. *Rev Asoc Mex Med Crit y Ter Int* 2009;23(4):225-233.

- 3.- U Jaffer, R.G. Wade, T. Gourlay. Cytokines in the systemic inflammatory response syndrome: a review *HSR Proceedings in Intensive Care and Cardiovascular Anesthesia* 2010; 2: 161-175.

- 4.- Bone RC, et,al. Definitions for sepsis and organ failure and guidelines for the use of innovative therapies in sepsis. The ACCP/SCCM Consensus Conference Committee. American College of Chest Physicians/Society of Critical Care Medicine. *Chest*. 1992; 101:1644-1655.

- 5.- Amit saxena, Bruce N. cronstein, Acute Phase Reactants and the Concept of Inflammation. En: Firestein Kelley´s. *Textbook of Rheumatology*, 9th ed. 2013, Chapter 57, 818-829.

- 6.- Dayer E, Dayer JM, Roux-Lombard P: Primer: the practical use of biologic markers of rheumatic and systemic inflammatory diseases, *Nat Clin Pract Rheum* 3:512–520, 2007.

7.- Gabay C, Kushner I: Acute-phase proteins and other systemic responses to inflammation. *N Engl J Med* 340:448–454, 1999.

8.- Zacho J, Tybjaerg-Hansen A, Jensen JS, Grande P, Sillesen H, Nordestgaard BG: Genetically elevated C-reactive protein and ischemic vascular disease. *N Engl J Med* 2008, 359: 1897–1908.

9.- Marnell L, Mold C, Du Clos TW. C-reactive protein: ligands, receptors and role in inflammation. *Clin Immunol.* 2005;117 (2):104

10.- Janeway CA Jr, Medzhitov R. Innate immune recognition. *Annu Rev Immunol.* 2002;20: 197.

11.- Pepys MB, Hirschfield GM. C-reactive protein: a critical update. *J Clin Invest.* 2003;111:1805-1812.

12.- Steven Woloshin, Lisa M. Schwartz. Distribution of C-Reactive Protein Values in the United States. *N Engl J Med* 352:1611-1613, 2005.

13.- Isabelle Colombet, Jacques Pouchot, Vladimir Kronz, et al. Agreement between Erythrocyte Sedimentation Rate and C-Reactive Protein in Hospital Practice. *The American Journal of Medicine* (2010) 123, 863.e7-863.e13.

- 14.- Vanderschueren S, Deeren D, Knockaert DC, Bobbaers H, Bossuyt X, Peetermans. Extremely elevated C-reactive protein.. Eur J Intern Med. 2006;17(6):430
- 15.- Le Gall C, Désidéri-Vaillant C, Nicolas X. Significations of extremely elevated C-reactive protein: about 91 cases in a French hospital center. Pathol Biol (Paris). 2011 Dec;59(6):319-20.
- 16.- Wener MH, Daum PR, McQuillan GM. The influence of age, sex, and race on the upper reference limit of serum C-reactive protein concentration. J Rheumatol. 2000;27(10):2351.
- 17.- Ranganath VK, Elashoff DA, Khanna D, Park G, Peter JB, Paulus HE, Western consortium of practicing rheumatologists. Age adjustment corrects for apparent differences in erythrocyte sedimentation rate and C-reactive protein values at the onset of seropositive rheumatoid arthritis in younger and older patients. J Rheumatol. 2005;32(6):1040
- 18.- Westergren A. Studies of the suspension stability of the blood in pulmonary tuberculosis. Acta Med Scand 1921;54:247–282.
- 19.- Bedell SE, Bush BT. Erythrocyte sedimentation rate. From folklore to facts. Am J Med. 1985;78 (6 Pt 1):1001.
- 20.- Miller A, Green M, Robinson D. Simple rule for calculating normal erythrocyte sedimentation rate. Br Med J (Clin Res Ed) 1983; 286:266.

- 21.- Fincher RM, Page MI. Clinical significance of extreme elevation of the erythrocyte sedimentation rate. *Arch Intern Med* 1986; 146:1581.
- 22.- Shusterman N, Kimmel PL, Kiechle FL, et al. Factors influencing erythrocyte sedimentation in patients with chronic renal failure. *Arch Intern Med* 1985; 145:1796.
23. Coste J, Spira A, Clerc D, Paolaggi JB. Prediction of articular destruction in rheumatoid arthritis: disease activity markers revisited. *J Rheumatol* 1997; 24:28.
24. Matsuda Y, Yamanaka H, Higami K, Kashiwazaki S. Time lag between active joint inflammation and radiological progression in patients with early rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* 1998; 25:427.
25. Wolfe F, Sharp JT. Radiographic outcome of recent-onset rheumatoid arthritis: a 19-year study of radiographic progression. *Arthritis Rheum* 1998; 41:1571.
26. Proven A, Gabriel SE, O'Fallon WM, Hunder GG. Polymyalgia rheumatica with low erythrocyte sedimentation rate at diagnosis. *J Rheumatol* 1999; 26:1333.
27. Salvarani C, Hunder GG. Giant cell arteritis with low erythrocyte sedimentation rate: frequency of occurrence in a population-based study. *Arthritis Rheum* 2001; 45:140.

28. Vilá LM, Alarcón GS, McGwin G Jr, et al. Systemic lupus erythematosus in a multiethnic cohort (LUMINA): XXIX. Elevation of erythrocyte sedimentation rate is associated with disease activity and damage accrual. *J Rheumatol* 2005; 32:2150.

29. Enocsson H, Sjöwall C, Skogh T, et al. Interferon-alpha mediates suppression of C-reactive protein: explanation for muted C-reactive protein response in lupus flares? *Arthritis Rheum* 2009; 60:3755.

30. Pepys MB, Lanham JG, De Beer FC. C-reactive protein in SLE. *Clin Rheum Dis* 1982; 8:91.

- 31.-Erik Ingelsson, Johan Årnlöv, Johan Sundström and Lars Lind. Inflammation, as Measured by the Erythrocyte Sedimentation Rate, Is an Independent Predictor for the Development of Heart Failure . *J Am Coll Cardiol* 2005; 45:1802-6.

- 32.- Hayes GS, Stinson IN. Erythrocyte sedimentation rate and age. *Arch Ophthalmol* 1976; 94:939.

- 33.- Leff RD, Akre SP. Obesity and the erythrocyte sedimentation rate. *Ann Intern Med* 1986; 105:143.

34.- Kushner I, Rzewnicki D, Samols D. What does minor elevation of C-reactive protein signify?
Am J Med 2006; 119:166.e17.

35.- Giles JT, Bartlett SJ, Andersen R, et al. Association of body fat with C-reactive protein in
rheumatoid arthritis. Arthritis Rheum 2008; 58:2632.

36.- Osei-Bimpong A, Meek JH, Lewis SM. ESR or CRP? A comparison of their clinical utility.
Hematology, August 2007; 12(4): 353–357.

37.- Keenan RT, Swearingen CJ, Yazici Y. Erythrocyte sedimentation rate and C-reactive protein
levels are poorly correlated with clinical measures of disease activity in rheumatoid arthritis,
systemic lupus erythematosus and osteoarthritis patients. Clinical and Experimental
Rheumatology 2008; 26: 814-819.

38.- Costenbader KH, Chibnik LB, Schur PH. Discordance between erythrocyte sedimentation
rate and C-reactive protein measurements: Clinical significance. Clinical and Experimental
Rheumatology 2007; 25: 746-749.

39.- Feldman M, Aziz B, Kang GN, Opondo MA, Belz RK, Sellers C. C-reactive protein and
erythrocyte sedimentation rate discordance: frequency and causes in adults. Translational
Research 2013;161:37–43.

40.- KDIGO 2012 Clinical Practice Guideline for the Evaluation and Management of Chronic Kidney Disease. *Kidney International Supplements* (2013) 3, Vol 3; Issue 1. January (1) 2013.

41.- Alison G. Freifeld, Eric J. Bow, Kent A. Sepkowitz, et al. Clinical Practice Guideline for the Use of Antimicrobial Agents in Neutropenic Patients with Cancer: 2010 Update by the Infectious Diseases Society of America. *Clinical Infectious Diseases* 2011;52(4):e56–e93.

XVIII. ANEXOS

Lista de tablas y figuras

Numero	Titulo	Página
TABLA 1	Criterios de síndrome de respuesta inflamatoria sistémica (dos o más criterios)	6
TABLA 2	Proteínas de fase aguda	7
TABLA 3	Estudios previos de PCR y VSG discordantes	13
TABLA 4	Variables	19
FIGURA 1	Distribución y aleatorización de pacientes	23
TABLA 5	Características basales entre los pacientes con resultado de PCR/VSG discordantes y PCR/VSG con elevación concordante	24
TABLA 6	Características de la población con PCR/VSG discordantes (por tipo de discordancia)	25
TABLA 7	Categorías diagnosticas entre el grupo de estudio y el grupo control	27
FIGURA 2	Categorías diagnosticas de 462 pacientes con resultado de PCR y VSG discordantes y 452 pacientes con PCR y VSG alta (rojo)	28
TABLA 8	Categorías diagnosticas en los 462 pacientes con PCR/VSG discordantes	29

FIGURA 3	Categorías diagnósticas de 343 pacientes con PCR	30
	alta/VSG normal (azul) y 119 pacientes con PCR	
	normal/VSG alta (rojo)	
TABLA 9	Categorías de padecimientos inflamatorios en los 462	30
	pacientes con PCR/VSG discordantes (por tipo de	
	discordancia)	
FIGURA 4	Categorías diagnósticas de 343 pacientes con PCR	31
	alta/VSG normal (azul) y 119 pacientes con PCR	
	normal/VSG alta (rojo), con padecimientos inflamatorios	
	no infecciosos	
TABLA 10	Tipos de enfermedades del tejido conectivo en los 462	32
	pacientes con PCR/VSG discordantes	
FIGURA 5	Categorías diagnósticas de 343 pacientes con PCR	33
	alta/VSG normal (azul) y 119 pacientes con PCR	
	normal/VSG alta (rojo), con enfermedades del tejido	
	conectivo	
